

DOENÇAS NEUROMUSCULARES MAIS FREQUENTES NO ADULTO

- DOENÇA DO NEURÓNIO MOTOR

Vânia Almeida

Serviço de Neurologia, Hospital de Vila Franca de Xira

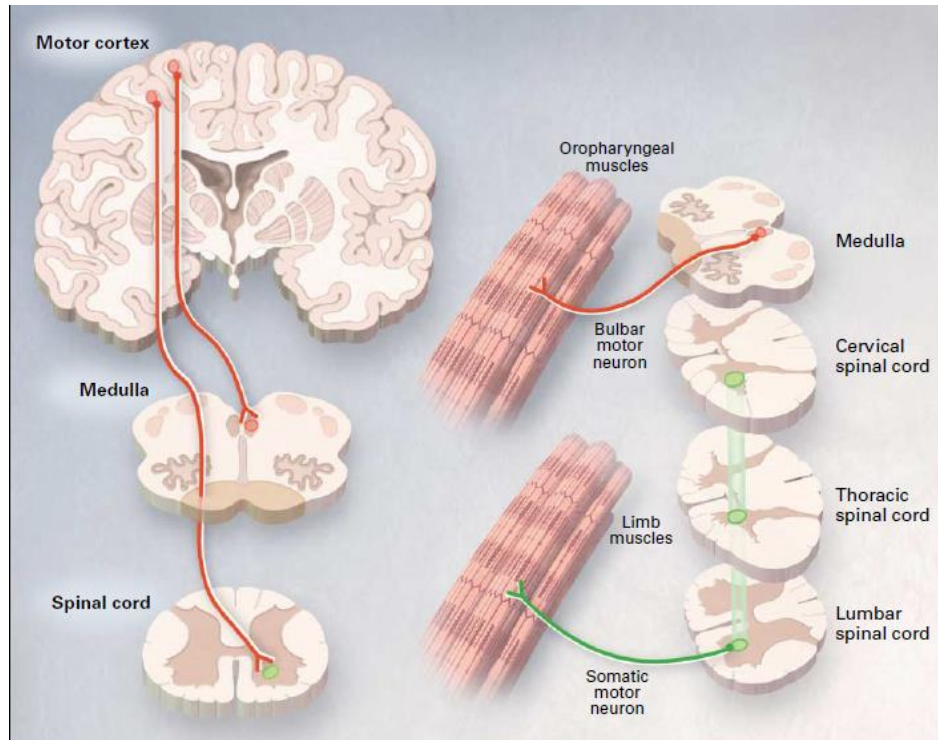
DOENÇA DE NEURÓNIO MOTOR

Esclerose lateral amiotrófica

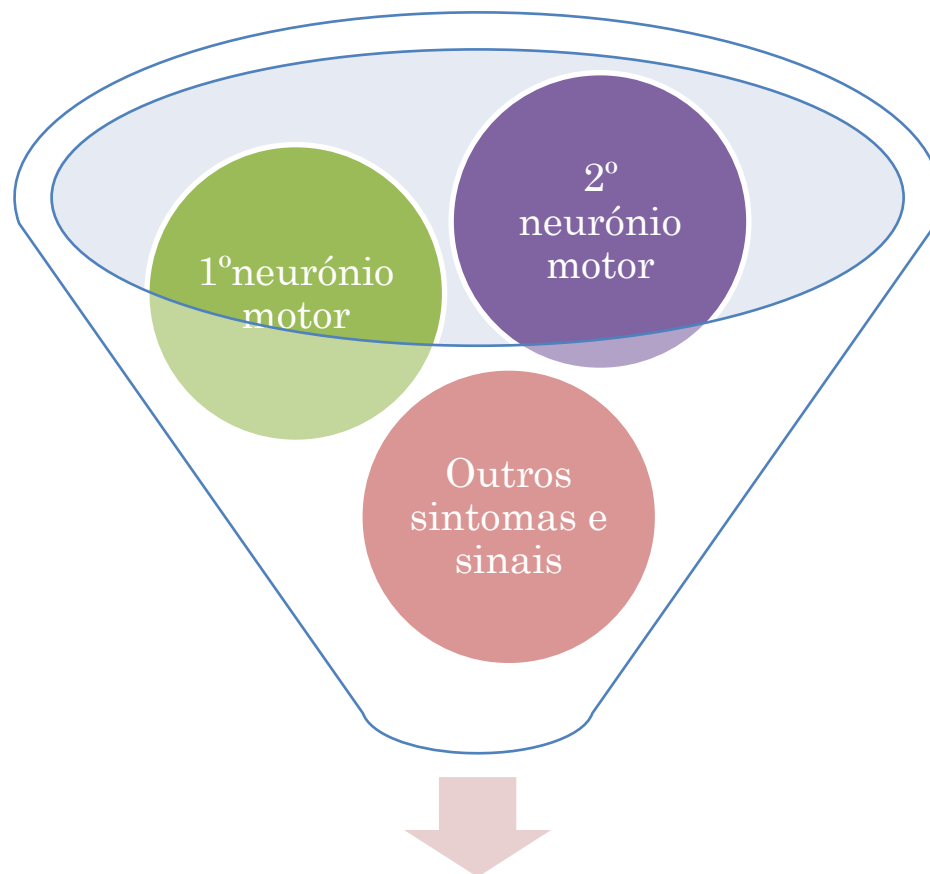
←
Espessamento dos
cordões laterais da
medula espinhal

→
Atrofia muscular

Charcot, 1874



QUADRO CLÍNICO



Doença do Neurónio Motor

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico!

História clínica:

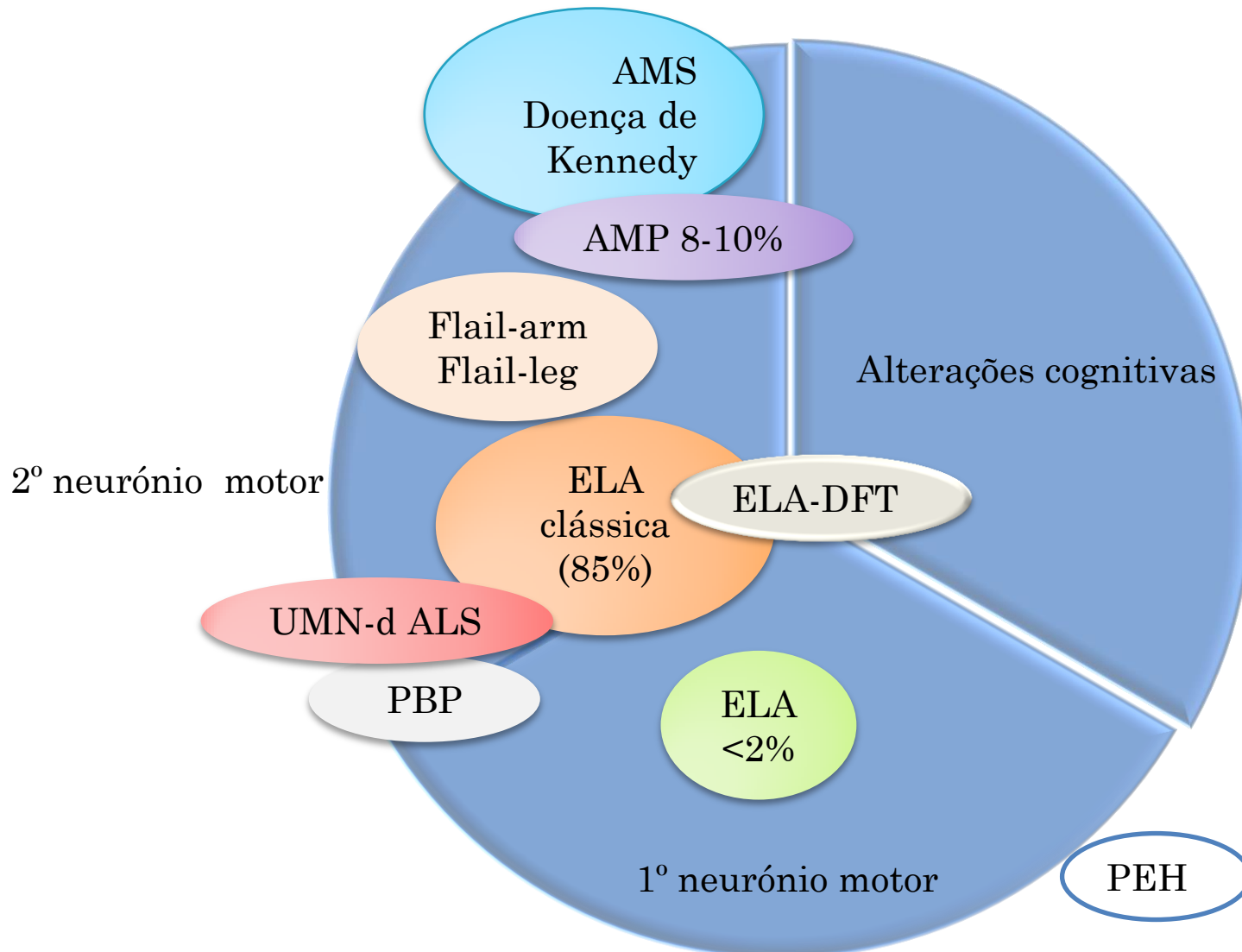
1. Fraqueza muscular progressiva, tipicamente assimétrica
2. Ausência de sintomas sensitivos significativos

Exame neurológico:

1. Sinais de lesão de 1º e 2º neurónio motor no mesmo território
2. Fasciculações exuberantes

Turner et al. Pract Neurol 2013;13:153-14.

DOENÇA DE NEURÓNIO MOTOR

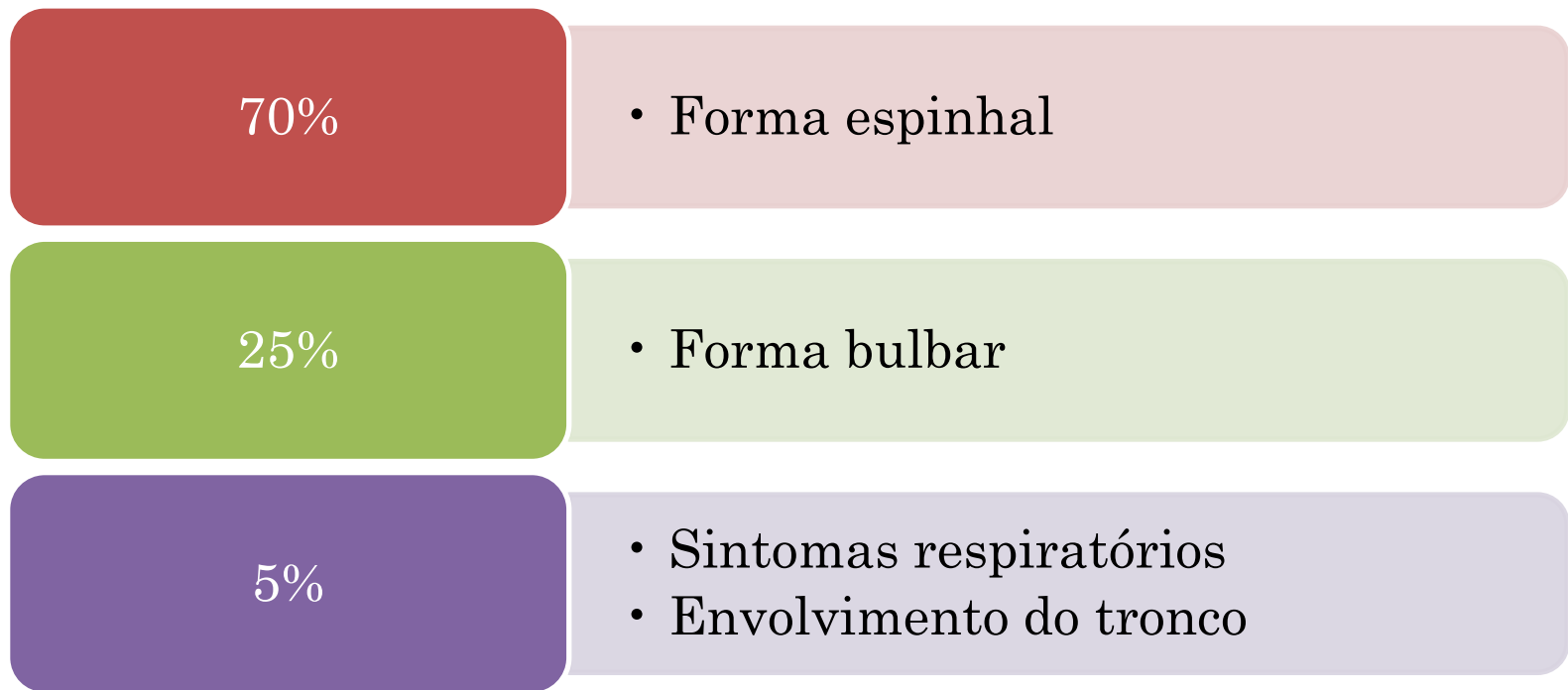


EPIDEMIOLOGIA

- Incidência na Europa: 2.16:100 000/ano
- Zonas de elevada incidência no pacífico ocidental
- M:F = 1.5:1
- ELA esporádica: 58-63 anos
- ELA familiar: 47-52 anos
- 5%: Início < 30 anos

Kiernan et al, Lancet 2011;377:942–55.

FORMA DE APRESENTAÇÃO



FRAQUEZA MUSCULAR

- Início insidioso, focal, assimétrica, progressiva
- Músculos distais ou proximais dos membros
- Músculos bulbares
- Músculos respiratórios
- Músculos do tronco e cervicais
- Face

Padrões específicos

- Flail-arm
- Flail-leg
- Formas monomélicas
- Paralisia bulbar progressiva

ATROFIA MUSCULAR

- Frequentemente presente no início da doença
- Acompanha a fraqueza muscular
- Menos evidente nos casos com predomínio do 1º neurónio motor (atrofia por desuso)

FRAQUEZA E ATROFIA MUSCULAR

Áreas relativamente específicas para ELA:

- Língua
- 1º interósseo dorsal e eminência tenar – *split hand*
- Tibial anterior
- Paraespinhais torácicos
- Região posterior do pescoço – *Drop neck*
- Mandíbula

Baek et al. Pract Neurol. 2007;7:74-81.

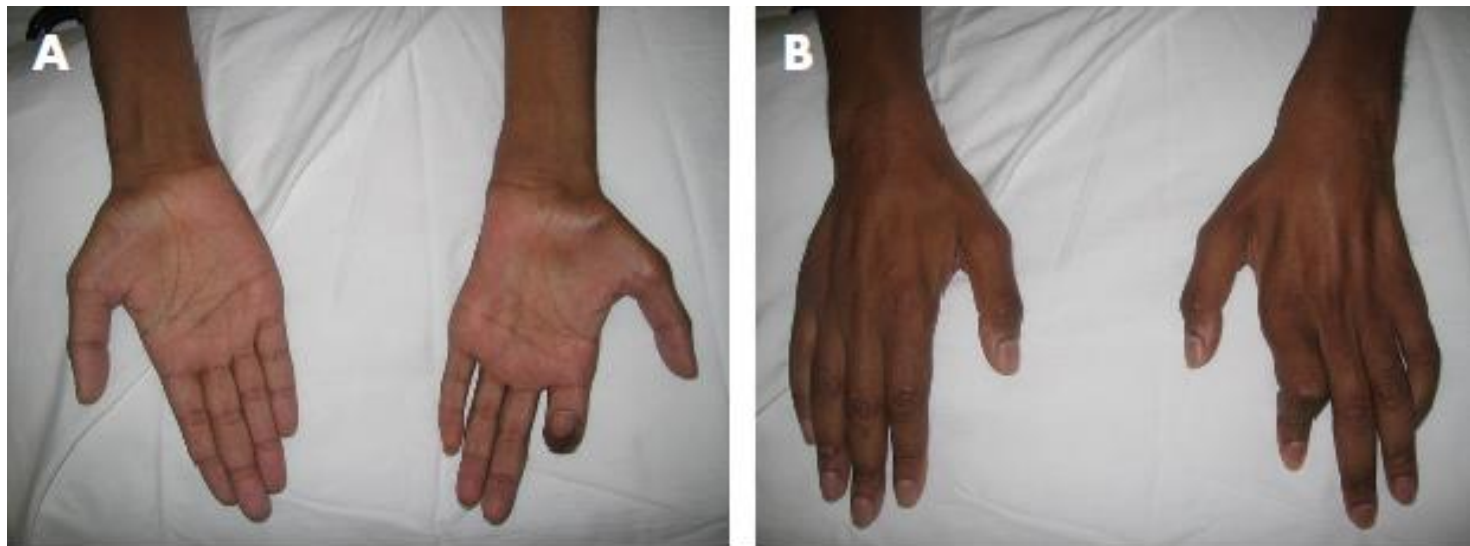
FRAQUEZA E ATROFIA MUSCULAR



Flail-arm

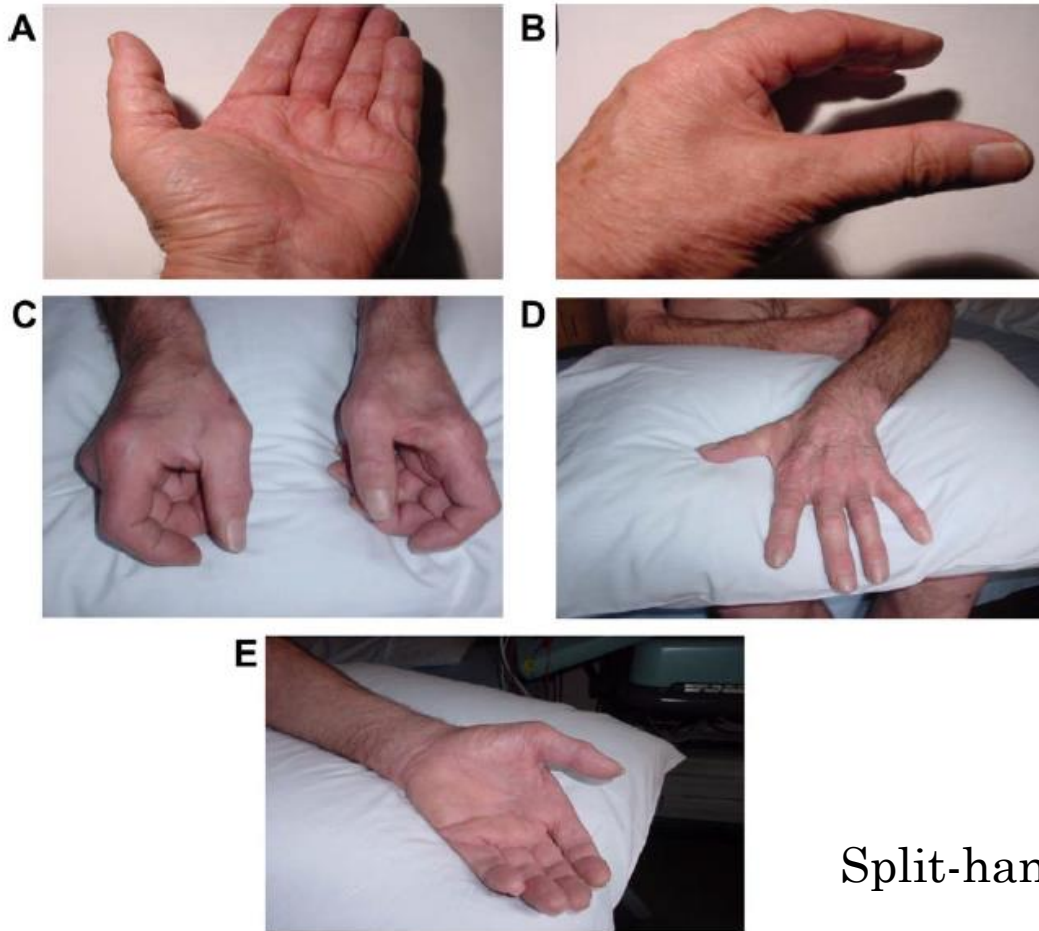
Kiernan et al, Lancet 2011;377:942–55.

FRAQUEZA E ATROFIA MUSCULAR



Baek et al. Pract Neurol 2007;7:74-81.

FRAQUEZA E ATROFIA MUSCULAR



Split-hand

Eisen. Journal of Clinical Neuroscience. 2009;16:505–512.

FASCICULAÇÕES

- Músculos proximais e distais
- Raramente sem fraqueza muscular associada
- Precedem o início da fraqueza e atrofia muscular em meses ou anos
- Tendem a desaparecer com a progressão da doença

Fasciculações na face com fraqueza muscular associada – Doença de Kennedy

CÃIBRAS

- Frequente nas pernas, à noite
- Envolvem músculos dos membros mas também outros mais atípicos como mandíbula e tronco.
- Laringoespasmo
- Frequentemente resolvem com a progressão da doença
- Podem ser intensas numa fase tardia da doença, associadas a espasticidade grave

1º NEURÓNIO MOTOR

- Perda da destreza manual
- Marcha espástica
- Disartria espástica
- Síndrome pseudobulbar

Forma hemiplégica de Mills

- Espasticidade
- Hiperreflexia (reflexo faríngeo, masseterino e dos membros)
- Sinais piramidais: Hoffmann, Babinski (30-50%)
- Clónus
- Fraqueza muscular e atrofia muscular ligeira (desuso)
- Ligeira parésia do andar inferior da face

SINTOMAS BULBARES

Forma de inicio mais comum em doentes mais velhos e em mulheres

Inico bulbar: > 70 anos - 43%

< 30 anos - 15% (Beghi et al., 2007; Forbes et al., 2004)

Envolvimento dos membros simultâneo ou dentro de 1-2 anos

- Disartria (espástica, flácida)
- Disfagia
- Sialorreia
- Sintomas pseudobulbares

SINTOMAS BULBARES

Sintomas pseudobulbares

- Riso ou choro excessivo em resposta aos estímulos, geralmente apropriados
- Incapacidade de suprimir o riso ou choro
- Bocejo excessivo

SINTOMAS BULBARES

Língua:

- Diminuição de força muscular
- Atrofia com fasciculações
- Espástica



Reflexo masseterino vivo

Reflexo faríngeo presente ou vivo

Kiernan et al, Lancet 2011;377;942–55.

FASCICULAÇÕES E ATROFIA DA LÍNGUA

Diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial

- Doença de Neurónio motor (ELA; doença de Kennedy, atrofia muscular espinhal, polimiolite)
- Miastenia Gravis anti-MuSK (só atrofia)
- Lesões do tronco cerebral
- Tumores da base do crânio
- Radiação na área do nervo hipoglosso
- Neuropatia do hipoglosso idiopática (unilateral)
- Intoxicação por organofosfatos

SINTOMAS BULBARES

1º neurónio motor

- Disartria espástica
- ↑ Reflexo masseterino
- ↑ Reflexo faríngeo
- Snout reflex
- Língua fraca, aparência normal, movimentos lentos
- Síndrome pseudobulbar

2º neurónio motor

- Disartria flácida
- Atrofia fasciculações da língua

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Forma de apresentação em 3% dos casos

Fraqueza diafragma e intercostais

- Dispneia
- Ortopneia
- Cefaleias matinais
- Sonolência diurna excessiva
- Anorexia
- Dificuldade de concentração
- Irritabilidade e alteração de humor

SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

Insuficiência respiratória

Hipoventilação noturna

Incapacidade de eliminar secreções

Secreções espessas

Laringoespasma (20%)

Observar inspiração em decúbito
Avaliar a tosse

OUTROS SINTOMAS

- Sintomas cognitivos
 - Sintomas sensitivos
 - Perda de peso
 - Disautonomia
 - Parkinsonismo
-
- Depressão
 - Dor

SINTOMAS COGNITIVOS

- Cerca de 50% têm algum grau de envolvimento cognitivo
- 10-15% cumprem critérios de DFT
- Podem preceder (até 3 anos) ou ocorrer depois dos sintomas motores
- DFT variante comportamental (menos frequentemente Afasia primária não fluente ou Demência Semântica)
- Factores de risco: início bulbar e baixo nível educacional
- Agrava o prognóstico

Tsermentseli et al. Cortex. 2012.

Wijesekera et al. OJRD. 2008

Tuner *et al*, Lancet Neurology 2013

SINTOMAS COGNITIVOS

- Disfunção executiva (diminuição da fluência verbal)
- Memória de trabalho
- Alteração de linguagem (lentificação do discurso, disartria, neologismos, ecolália, parafasias semânticas, anomia)
- Cognição social
- Alteração do comportamento (irritabilidade, desinibição, depressão, apatia e agitação)
- Sintomas psicóticos – mutação C9orf72

Tsermentseli et al. Cortex. 2012.

Wijesekera et al. OJRD. 2008

Tuner *et al*, Lancet Neurology 2013

SINTOMAS COGNITIVOS

Table. Specific Characteristics Used to Distinguish ALSci, ALSbi, and ALS-FTD*

Terminology	Clinical Characteristics
ALS	A pure motor system disorder as defined by the El Escorial criteria ¹² ; no clinical evidence of frontotemporal dysfunction
ALSci	Deficits (1.5 SDs below the age-matched mean) on ≥ 2 neuropsychologic tests of executive functioning but insufficient to meet the criteria of Neary et al ¹ for FTD
ALSbi	Frontal lobe–type behavioral impairment in ≥ 2 areas as measured by means of a standardized caregiver interview
ALS-FTD	ALS patient meeting the criteria of Neary et al ¹ for FTD

Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ALSbi, ALS with behavioral impairment; ALSci, ALS with cognitive impairment; FTD, frontotemporal dementia.

*Partially adapted from Lomen-Hoerth and Strong.⁵

Murphy et al. Arch Neurol. 2007;64:330-4.

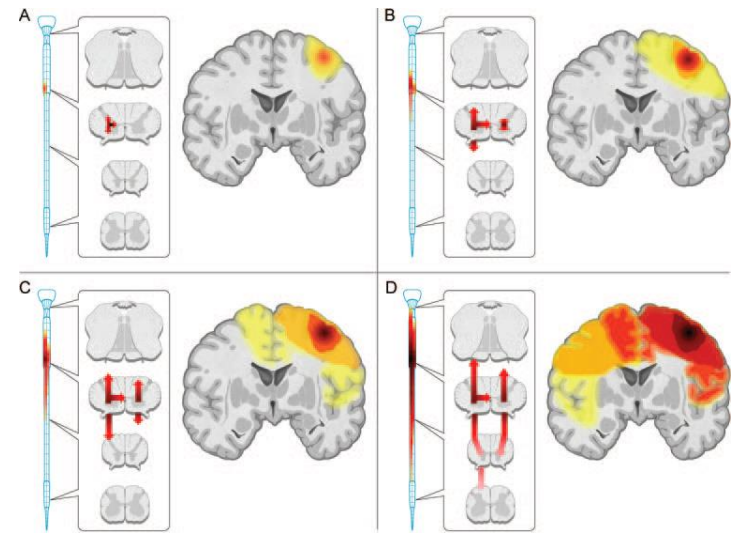
PROGRESSÃO

- Início focal na maioria dos doentes
- Início aleatório
- Défice 1º e 2º neurónio máximos na mesma região
- Progressão regional independente do 1º e 2º neurónio de acordo com a sua neuroanatomia
- Grau de envolvimento de 1º e 2º neurónio altamente variável
- Progressão linear para cada doente mas altamente variável entre doentes
- Sinais de lesão de 1ª neurónio independente do local de início e máximo na região proximal Nos MI
- Progressão em conjunto

Ravitis et al. Neurology. 2009;73:805-11.

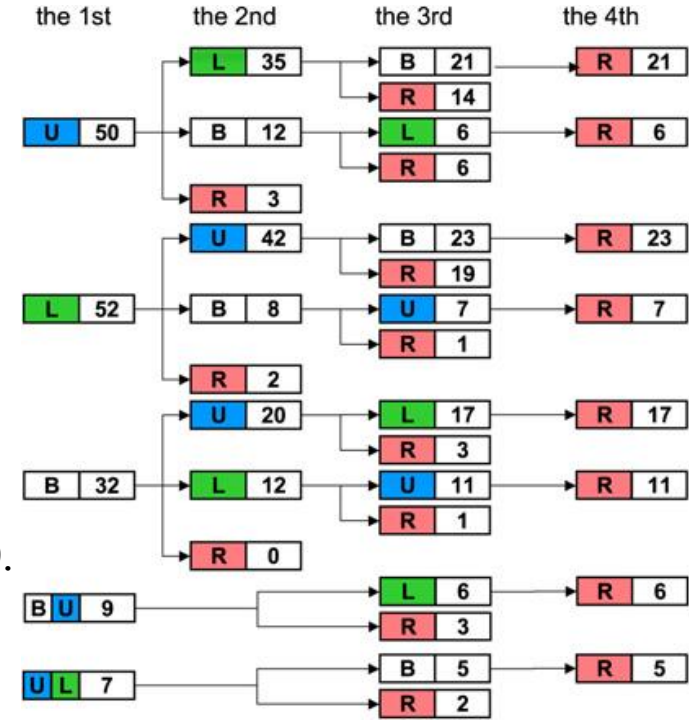
Ravitis et al. Neurology. 2007;68:1576-82.

Körner, Muscle Nerve . 2011;43:636–42.



PROGRESSÃO

- Progressão
 - progressão na área envolvida
 - progressão a áreas contíguas (excepções)
 - Progressão horizontal > radial
 - Progressão rostro-caudal > caudal-rostral

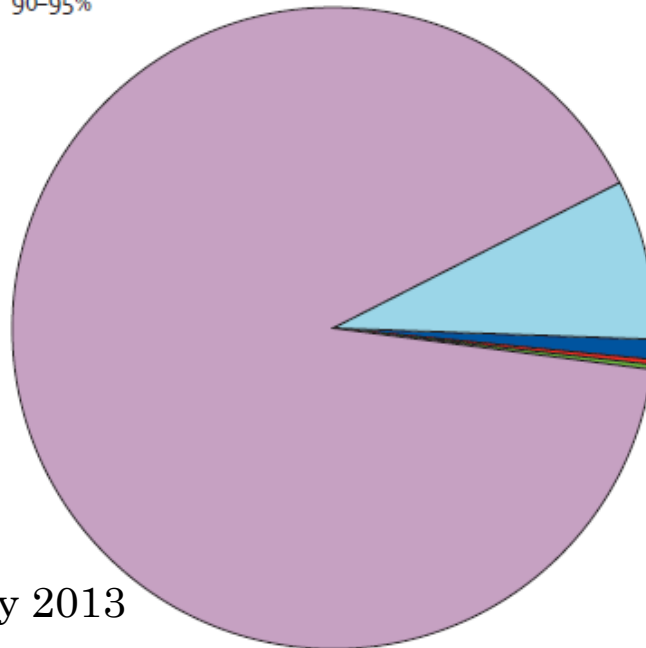


Fujimura-Kiyono et al. JNNP. 2011;82:1244-9.

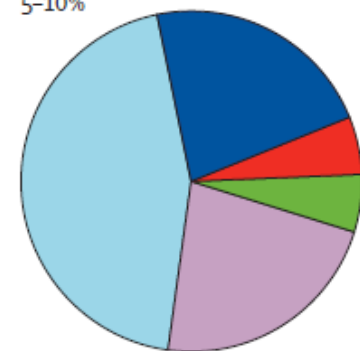
ALS FAMILIAR

- 5-10%
- 16 genes (maioria AD, elevada penetrância)
- Alguns com fenótipos característicos
- Inicio uma década mais cedo
- Sobrevivência mais curta
- F = M

Apparently sporadic ALS
90-95%



Familial ALS
5-10%



■ SOD1
■ TDP-43
■ FUS
■ Unknown
■ C9orf72

ALS FAMILIAR

ALS familiar (5-10%)

Fenótipo clássico

- SOD1
- TDP43
- FUS
- OPTN
- ANG

JALS

- ALS
- SENTX

C9ORF72

- > 60 a
- > Inicio bulbar
- > Alt cognitivas e comportamentais
- < sobrevivência

Kiernan et al, Lancet 2011
Kanouchi. JNNP. 2012;83:739-45.

ELA JUVENIL

- Início < 25 anos
- Maioritariamente FALS
- Progressão lenta
- 3 genótipos (*ALSIN*, *SETX*, ALS5 (15q15.1-q21.1) com fenótipos distintos

Turner et al. Brain. 2012;135;2883-91

ELA DE INICIO JOVEM

- Início < 45 anos
- Fenótipo clássico de ALS
- Esporádica
- Predomínio de sinais de 1º neurónio, sexo masculino, menos frequentemente início bulbar, sobrevida prolongada

Turner et al. Brain. 2012;135;2883-91

DIAGNOSTICO

- Diagnóstico clínico correcto em cerca de 95 % do casos

Rowland et al. N Engl J Med, 2001

Table 3

Incorrect diagnoses as a percentage of all patients diagnosed with amyotrophic lateral sclerosis

Correct diagnosis	Percentage
Cervical spondylotic myelopathy	2.1%
Multifocal motor-neuropathy	1.8%
Monomelic amyotrophy	1.1%
Progressive spinal MS	0.6%
Painless radiculopathy	0.6%
CIDP	0.5%
Kennedy's disease	0.3%
Inclusion body myositis	0.2%

Eisen. Journal of Clinical Neuroscience. 2009;16:505–512.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Panel 1: Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) derived from El Escorial¹³ and modified Airlie House criteria¹⁴

Diagnosis of ALS requires:

- 1 The presence of: (a) evidence of lower motor neuron degeneration by clinical, electrophysiological, or neuropathological examination; (b) evidence of upper motor neuron degeneration by clinical examination; and (c) progression of the motor syndrome within a region or to other regions, as determined by history or examination; and
- 2 The absence of: (a) electrophysiological and pathological evidence of other disease processes that might explain the signs of lower or upper motor neuron degeneration; and (b) neuroimaging evidence of other disease processes that might explain the observed clinical and electrophysiological signs.

Turner. Lancet Neurology. 2013

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

Table 4 The Revised El Escorial research diagnostic criteria for ALS with the Awaji electrodiagnostic algorithm included – a summary (Modified from [20] and [22])

Clinically definite ALS

UMN and LMN clinical signs or electrophysiological evidence in three regions

Clinically definite ALS – laboratory supported

UMN and/or LMN clinical signs in one region *and* the patient is a carrier of a pathogenic SOD1-gene mutation

Clinically probable ALS

UMN and LMN clinical or electrophysiological evidence by LMN and UMN signs in two regions with some UMN signs rostral to the LMN signs

Clinically possible ALS

UMN and LMN clinical or electrophysiological signs in one region only, or

UMN signs in at least two regions, or

UMN and LMN signs in two regions with no UMN signs rostral to LMN signs. Neuroimaging and laboratory studies (Table 2) have excluded other diagnoses.

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; EMG, electromyography; LMN, lower motor neuron; UMN, upper motor neuron.

EFNS Task Force on
Diagnosis and Management of
Amyotrophic Lateral Sclerosis,
European Journal of
Neurology 2011

DIAGNÓSTICO

Table 1 Signs with a high positive predictive value* for motor neurone disease *where there is a history of progressive motor-only weakness*

Sign	Notes
Fasciculations	If generalised (easily missed over the anterior shoulders)
<i>Bilateral</i> wasting of the tongue	Lateral borders, particularly where there are also fasciculations (best observed without protrusion) and a brisk jaw jerk or orbicularis oris reflexes
The 'split hand' ⁷³	Preferential wasting of the lateral border of the hand, that is, first dorsal interosseous and abductor pollicis brevis. This is thought possibly to reflect cortical organisation
Head drop	Weakness of neck extensors. Myasthenia gravis is a consideration but this sign should <i>not</i> be attributed to cervical spondylosis
Emotionality	Exaggerated response to emotional stimuli, usually crying, typically with bulbar weakness and often with an abnormal response to glabellar tap
Cognitive or behavioural impairment	Frontotemporal dementia overlap features

Turner et al. Pract Neurol 2013;13:153-14.

SINAIS DE ALARME

Ausência de fasciculações

Sintomas sensitivos

Disfunção autonómica

Alteração dos movimentos oculares

Sintomas esfínteres

Alterações cognitivas com padrão de Doença de Alzheimer

Sinais de 2º neurónio motor com início simétrico

Eisen. Journal of Clinical Neuroscience. 2009;16:505–512.

DIAGNOSTICO

Table 2 Main mimics of MND based on experience of approximately 1000 patients seen in a tertiary referral clinic, and with the key clue to alternative diagnosis listed

Predominant signs	Mimic disorder	Key clues
LMN	Benign fasciculations	No weakness
	Multifocal motor neuropathy with conduction block	Weakness greater than wasting and predilection for finger extensors, slowly progressive
	Neuralgic amyotrophy	Severe pain at onset and arrest of progression
	Kennedy's syndrome (spinobulbar muscular atrophy)	Very slow progression with gynaecomastia, and often prominent chin fasciculations
	Motor-predominant CIDP	Symmetrical, fluctuating, mild sensory features, slowed conduction velocity
	Inclusion body myositis	Slowly progressive, predilection for quadriceps and medial forearms especially with serum creatine kinase >1000 IU/l
UMN	Hereditary spastic paraparesis	Younger-onset, slowly progressive, minimal upper limb involvement, especially with family history
	Primary progressive multiple sclerosis	Slowly progressive, often with sensory features, especially where there is possible MRI evidence of demyelination and positive CSF oligoclonal bands
Mixed	Cervical myeloradiculopathy	Prominent neck pain especially with sphincter involvement. May be pure motor

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CSF, cerebrospinal fluid; LMN, lower motor neurone; MND, motor neurone disease; UMN, upper motor neurone.

ALS FUNCTIONAL RATING SCALE (ALSFRS)

1. Articulação verbal
2. Sialorreia
3. Disfagia
4. Escrita
5. Cortar comida e usar utensílios (com ou sem gastrostomia)
6. Vestir e higiene
7. Voltar na cama e ajustar a roupa
8. Andar
9. Subir escadas
10. Dispneia
11. Ortopneia
12. Insuficiência respiratória

VARIANTES

ESCLEROSE LATERAL PRIMÁRIA

- Envolvimento puro do 1º neurónio motor
- Início bulbar ou nos membros, assimétrica
- Disfunção urinária, alteração dos movimentos oculares, alterações cognitivas
- 4 anos de evolução sem evidencia de envolvimento clínico e neurofisiológico do 2º neurónio motor
- Descrita progressão para ELA após décadas de evolução.
- UMN-dominant ALS: EMG com evidencia de envolvimento do 2º neurónio motor e atrofia dos músculos intrínsecos das mãos.

PARALISIA BULBAR PROGRESSIVA

- Sexo feminino
- Idade avançada
- Sintomas de 1º e/ou 2º neurónio
- Pode progredir para ELA

ATROFIA MUSCULAR PROGRESSIVA

- 5–10% dos doentes com DNM
- Início quase sempre nos membros
- Até 50 % desenvolvem sinais de 1º neurónio e apresentam a quadro clínico típico de ELA (Ince et al, 2003)
- Idade de início mais precoce
- Melhor prognóstico

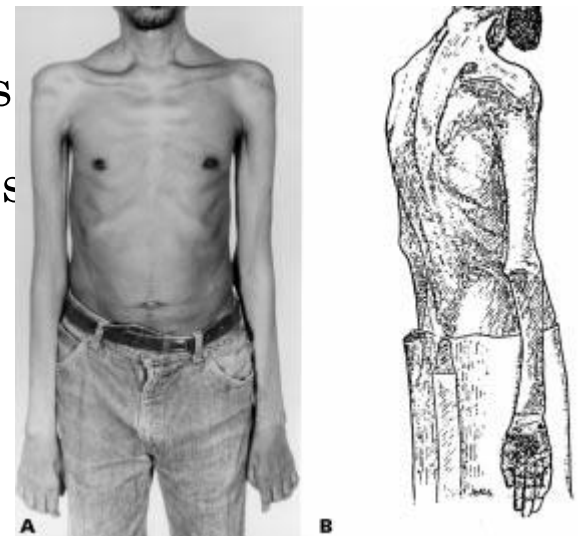
ATROFIA MOMOMÉLICA (DOENÇA DE NEURÓNIO MOTOR FOCAL. DOENÇA DE HIRAYAMA

- 16-25 a
- F:M = 1:2
- Fraqueza muscular nos miótomos C7-T1) unilateral com fraqueza muscular predominante nas mãos e antebraços
- Pode envolver MIss
- Sem sinais de 1º neurónio motor
- Pode haver ligeira hipostesia nalguns casos
- 50% envolvimento do membro contralateral clinicamente (EMG frequentemente bilateral)
- Progressão rápida em 2-3 anos e depois estabiliza

FLAIL-ARM SYNDROME (SINDROMA VULPIAN-BERNHARDT, DIPLEGIA AMIOTRÓFICA BRAQUIAL)

- Mais frequente no sexo masculino
- > 40 anos
- Fraqueza muscular e atrofia proximal nos membros superiores, simétrica
- Reflexos abolidos nos MS, e presentes ou vivos no membro não afectado quando a doença é assimétrica
- MIs com atrofia muscular e espasticidade alguns anos após a instalação da doença
- Disfagia e insuficiência respiratória tardios
- Melhor prognóstico (sobrevida média 5 anos)

Wijesekera at al. OJRD. 2008



FLAIL LEG SYNDROME (FORMA PSEUDOPOLINEVRÍTICA, SÍNDROMA DE PATRIKIOS)

- Fraqueza muscular e atrofia distal nos MIs
- Simétrico
- Sinais piramidais ausentes, excepto quando doença assimétrica e os reflexos são vivos no membro não afectado.
- Atraso no diagnóstico
- Bom prognóstico

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

Adult-onset SMA ou SMA IV (<10% de todos os casos de SMA)

- 3-6^a década
- Lentamente progressiva (só 20% dos casos fica dependente de cadeira de rodas)
- Fraqueza muscular proximal ou generalizada, simétrica
- Raramente afecta os músculos bulbares
- Músculos respiratórios tipicamente poupados
- Fasciculações

Distal SMA

- Envolvimento preferencial dos músculos distais

NEURONOPATIA ESPINHOBULBAR LIGADA AO X (DOENÇA DE KENNEDY)

- 4^a-5^a década de vida
- ♂
- Sintomas iniciais: Cãibras, fraqueza muscular envolvendo as cinturas e sintomas bulbares
- Fasciculações periorais
- Tremor nas mãos
- Atrofia da língua
- Sem sintomas de 1º neurónio
- Ginecomastia, impotencia, infertilidade

